

บทนำ

โรคมะเร็งหลอดอาหารยังคงเป็นปัญหาสำคัญของประชากรภาคใต้ของประเทศไทย เนื่องจากมีอุบัติการณ์ที่สูงกว่าภูมิภาคอื่นโดยจังหวัดสงขลาพบผู้ป่วย 9.3 ต่อประชากร 100,000 คน¹ และสำหรับโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีผู้ป่วยใหม่โรคมะเร็งหลอดอาหารที่มารับการรักษา ประมาณ 100 ราย/ปี² การพยากรณ์โรคของมะเร็งหลอดอาหารยังไม่ดีนักด้วยวิธีการรักษาที่มีอยู่ จึงเป็นมะเร็งที่สมควรมีการพัฒนาผลการรักษาให้ดีขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกในระยะที่โรคเป็นมาก ยากต่อการรักษาด้วยการผ่าตัด เพื่อให้โรคหายขาด ปัจจุบันการใช้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาได้รับการยอมรับให้ใช้เป็นการรักษาที่มาตรฐานแนวทางหนึ่งในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารที่มี performance status ดี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดได้ยาก หรือในกรณีที่ผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด³ ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นมาตรฐานสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารได้แก่ ซิสพลาตินและไฟว์เอฟยู เนื่องจากแสดงผลการตอบสนองของมะเร็งต่อยาสูตรนี้ได้ดี เมื่อเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่นๆ โดยพบ pathological complete response ต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซิสพลาตินและไฟว์เอฟยู ร่วมกับรังสีรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารถึงร้อยละ 43⁴ การพัฒนายาที่มีคุณสมบัติยับยั้งจำเพาะต่อโมเลกุลหรือกระบวนการภายในเซลล์ ที่ควบคุมการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็งโดยเป็นการรักษามุ่งเป้าระดับโมเลกุล หรือ molecularly targeted therapy มาใช้ร่วมกับการรักษาที่มีอยู่มีความสำคัญมากเพื่อให้ประสิทธิผลในการควบคุมโรคมะเร็งได้ดี และทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเหล่านี้มีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นอย่างมีคุณภาพ⁵

Epidermal growth factor receptor (EGFR) เป็น receptor protein ที่อยู่บนผิวเซลล์ และเป็น molecular target หนึ่งที่มีความสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิด solid tumor หลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งบริเวณหน้าและลำคอ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น โดยเมื่อถูกกระตุ้นจะเกิดการ ทำงานของ signal transduction ภายในเซลล์ สู่ภายในนิวเคลียส ซึ่งผลลัพธ์สุดท้ายคือ ทำให้กระบวนการ apoptosis เกิดได้ลดลง และ กระบวนการเติบโต (proliferation) และการลุกลามแพร่กระจาย (invasion and metastasis) ของเซลล์มากขึ้น สุดท้ายทำให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตมากยิ่งขึ้น⁶ การศึกษาที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มี EGFR protein overexpression ร้อยละ 49 และมี EGFR gene amplification ร้อยละ 15⁷ เจฟิทินิบ (gefitinib) เป็นยาในกลุ่ม molecularly-targeted therapy ชนิดโมเลกุลเล็ก ที่ยับยั้งโปรตีน EGFR โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ส่งผลให้เซลล์มะเร็งหยุดการเติบโตและตายไป รวมถึงยับยั้งการลุกลามและกระจายของเซลล์มะเร็ง⁸ โดยมีการศึกษาถึงการใช้เจฟิทินิบในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิด ทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยว⁸⁻⁹ หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด¹⁰⁻¹² ในมะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น ปัจจุบันยาเจฟิทินิบได้รับการอนุมัติใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด

ชนิด non-small cell carcinoma (NSCLC) ที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดชนิด platinum-based สำหรับโรคมะเร็งหลอดอาหารนั้น เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์จำนวนเกือบครึ่งหนึ่งมี EGFR protein overexpression⁷ การนำยาเจฟีทิเนียมซึ่งเป็นยาด้าน EGFR มาใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารจึงน่าสนใจมากที่จะทำให้ทราบว่ายาเจฟีทิเนียมสามารถทำให้ผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นได้หรือไม่ และสมควรเพิ่มการรักษานี้เข้าไปในการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหารต่อไปในอนาคตหรือไม่

สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ได้ดำเนินการศึกษาเรื่องการใช้ยาเจฟีทิเนียมร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาตินและไฟว์เอฟยู เพื่อทดสอบประสิทธิผลของเจฟีทิเนียมในโรคมะเร็งหลอดอาหาร การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมีความสำคัญในการกำหนดวิธีการบริหารยา และขนาดของยาที่เหมาะสมแต่ละชนิด รวมถึงสามารถให้ข้อมูลเพื่อประกอบการวิเคราะห์ผลการตอบสนองต่อการรักษา หรือผลข้างเคียงที่เกิดจากยาที่ใช้ได้ และเป็นการศึกษาที่สมควรจัดให้มีการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลของยาชนิดใหม่ หรือสูตรยาที่ใช้ร่วมกันสูตรใหม่ โดยเฉพาะในการรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัด หรือยากกลุ่ม molecularly-targeted therapy ได้มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทิเนียมในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหลายชนิด พบว่ายาเจฟีทิเนียมไม่ได้ทำให้ parameter ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเคมีบำบัดเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยยาเจฟีทิเนียมมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 50.1 ชั่วโมง (27.8-79.7 ชั่วโมง)⁸⁻¹³ และเนื่องจากการใช้ยาเจฟีทิเนียมร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาตินและไฟว์เอฟยู นั้นยังไม่พบรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าวในโรคมะเร็งหลอดอาหารจึงมีความสำคัญ เพื่อประเมิน parameter ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิดที่ใช้ในการศึกษา และเพื่อให้ข้อมูลประกอบการวิเคราะห์ผลการตอบสนองต่อการรักษา หรือผลข้างเคียงที่เกิดจากการศึกษาทางคลินิكدังกล่าวได้ และสามารถนำไปปรับปรุงวิธีการบริหารยาและขนาดยาที่เหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเจฟีทิเนียม ซิสพลาติน และไฟว์เอฟยู ในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารที่ได้รับยาดังกล่าวและเพื่อนำผลการวิจัยไปประยุกต์กับผลการวิจัยจากโครงการศึกษาการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารต่อไป